Lane Medical Library
1932

Aus dem Pharmakolog. Institut der Universität Halle-Wittenberg.
Direktor: Prof. Dr. M. Kochmann.

# Ueber die Wirkung von Mischungen des Novocains mit Kaliumchlorid und Kaliumsulfat am sensiblen Nerven.

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg.

Vorgelegt von
ERWIN MAUL
Zahnarzt
aus Steeg, Krs. St. Goar.

HALLE-SAALE
Buchdruckerei C. F. Rode & Sohn
1932.

Referent: Prof. Dr. M. Kochmann
Correferent: Prof. Dr. H. Heinroth

In einer experimentellen Arbeit konnte Zorn (unter Kochmann) feststellen, daß am motorischen Froschnerven Mischungen von Kokain und Kaliumsulfat und Kaliumchlorid und von Novocain mit Kaliumsulfat bei Einwirkung von 30 Minuten eine stärkere lokalanästhetische Wirkung entfalten, als es einer einfachen Addition entsprechen würde. Später konnte von Kochmann und Hoffmann nachgewiesen werden, daß sich diese Versuche auch auf den Menschen übertragen lassen, da im Quaddelversuch ebenfalls diese Wirkungsverstärkung über die einfache Addition vorhanden war. Es war also eine Potenzierung festzustellen. Die Autoren gaben auf Grund dieser Ergebnisse eine Lösung von Novocain unter Zusatz von Kaliumsulfat für den praktischen Gebrauch an, die vielfach von Chirurgen und Zahnärzten angewendet wurde. Im Uebrigen wurden die Versuchsergebnisse von verschiedener Seite bestätigt, so z. B.: von Hirsch, Braun, Sollmann und Rhode u. a.

Im Gegensatz dazu konnte Gros (nicht veröffentlichte Versuche) eine potenzierende Wirkung von Novocain, Kaliumsulfat allerdings bei alkalischer Reaktion nicht feststellen. Dieser Unterschied war möglicherweise auf die Reaktion der Lösung, vielleicht aber auch auf den Zeitfaktor zurückzuführen, da Gros eine zeitlose, Kochmann dagegen eine zeitlich begrenzte Versuchsordnung gewählt hatte. In gemeinsamen Versuchen dagegen wiesen dann Gros und Kochmann nach, daß auch am motorischen Froschnerven (Nervus ischiadicus) bei zeitlicher Begrenzung der Versuchsdauer eine Wirkungsverstärkung über das arithmetische Mittel zustande kommt. Sie nannten diese Art von Wirkungsverstärkung: Zeitpotenzierung. Es war bei diesen Versuchen nur ein einziges Mischungsverhältnis von Novocain mit Kaliumsulfat untersucht worden. Nachdem aber Loewe ganz allgemein darauf hingewiesen hatte, daß bei verschiedenen Mischungsverhältnissen derselben Paarlinge ganz verschiedene Wirkungen möglich sind (Addition, Potenzierung, Antagonismus), lag es nahe das Problem

vom Synergismus der Lokalanästhetica in Verbindung mit Kaliumionen noch einmal experimentell anzufassen. Gries und Kochmann konnten nun nachweisen, daß in der Tat auch bei zeitloser Methode eine Wirkungsverstärkung über das arithmetische Mittel vorhanden ist. Daß also mit anderen Worten nicht nur eine Zeit- sondern auch eine Konzentrationpotenzierung möglich ist. Im Gegensatz dazu wird die Toxizität, gemessen an der letalen Dosis, von Novocain in Verbindung mit Kaliumsulfat deutlich vermindert, es besteht also hier ein Antagonismus, der sich bei bestimmten Mischungen im Sinne Loewes zum absoluten Antagonismus erhebt, indem die letale Dosis des Novocains als auch die des Kaliumsulfats durch den anderen Partner entgiftet werden kann. Durch diese eigentümlichen Kombinationswirkungen, Potenzierung der anästhetischen, Antagonismus der toxischen Wirkung, ergibt sich eine überaus große Erweiterung der therapeutischen Breite.

Nun hatte Sollmann zwar am motorischen Nerven die Ergebnisse bestätigen können, aber für den sensiblen Nerven war es ihm nicht gelungen eine potenzierende Wirkung festzustellen. Da die Konzentrationen der Lokalanästhetica am motorischen Nerven, die gerade eine örtliche Betäubung hervorrufen, nach den Versuchen von Boeminghaus nicht übereinstimmen, so lag es nahe aus allen diesen Gründen diese Versuche von Gries am sensiblen Nerven zu wiederholen.

Für unsere Versuche bedienten wir uns des sensiblen Nervenpräparates von Kochmann und Boeminghaus, das folgendermaßen hergestellt wird: Einem mittelgroßen Frosch von 30—40 g, Männchen sind zu bevorzugen, wird das Gehirn durch Zerquetschung mittels eines geeigneten Instrumentes zerstört. Auf diese Weise tritt keine Blutung ein, die die Ueberlebensdauer des Präparates beeinträchtigen würde. Dann wird der Nervus ischiadicus des rechten Beines vom Beckenaustritt bis zum Knie frei präpariert und Ober- und Unterschenkel mit den Weichteilen entfernt. Vom Femur bleibt ein etwa 1 cm langes Knochenstück, das zur Befestigung des Frosches von Wichtigkeit ist, stehen. Der Nervus ischiadicus wird mit einem kleinen Stückchen Knochen der Tibia in Verbindung gelassen, um eine bessere Handhabung des Nerven zu ermöglichen. Der Nerv kommt in

ein kleines, mit Ringerlösung gefülltes Glasröhrchen, und das ganze Präparat wird in einer feuchten Kammer aufbewahrt. Wichtig ist es, daß die Temperatur des Raumes 14—15° Celsius nicht überschreitet. Bei faradischer Reizung des Nerv. isch. wird die Erregung über den Reflexbogen des Rückenmarks zur anderen Seite geleitet und Kontraktionen im anderen Bein hervorgerufen. Indem man nun die Ringerlösung, in der sich der Nerv befindet, durch die anästhesierende Lösung ersetzt, kann man an dem Fortbestehen oder Ausbleiben des Reflexes die lokalanästhetische Wirkung ermessen. Für die Reizung verwandten wir den faradischen Strom, der von einem geeichten Schlittenapparat geliefert wurde. Als Stromquelle des primären Stromes diente ein Akkumulator von 2 Volt Spannung. Das Präparat hielt sich unter den angegebenen Bedingungen 24 Stunden ziemlich unverändert. Die Versuche wurden aber nur auf 12 Stunden ausgedehnt, da in dieser Zeit ein vollkommener Ausgleich zwischen der Badeflüssigkeit und dem Nerv erreicht wurde. Als vollkommene Anästhesie wurde bezeichnet, wenn der Nerv nach Einwirkung des Anästheticums durch einen Strom nicht mehr erregt werden konnte, dessen Intensität 100 mal größer war als die des Schwellenwertes beim unvergifteten, normalen Nerven. Bei dieser Stromintensität deckten sich primäre und sekundäre Spule noch nicht. Stärkere Ströme wurden vermieden, weil sonst Stromschleifen die Ergebnisse stören konnten. Nur solche Versuche wurden als eindeutig angesehen, bei denen nach Eintritt der lokalen Betäubung Reversibilität durch Uebertragung des Nerven in giftfreie Lösung zu erreichen war.

Für die graphische Darstellung der Ergebnisse bedienten wir uns des Loeweschen Schemas, das sich auch bei anderen im Institut angestellten Versuchen als äußerst zweckmäßig erwiesen hatte.

In ein zweiachsiges Koordinatensystem werden die Grenzkonzentrationen von Novocain und Kaliumsulfat und Kaliumchlorid so auf Abzisse und Ordinate aufgetragen, daß die minimale anästhetische Konzentration gleichen linearen Abständen entspricht. Die Endpunkte werden miteinander durch eine Gerade verbunden, die die sogenannte additive Linie bildet. Auf ihr bezeichnen alle Punkte die Konzentrationen, die sich gewissermaßen zu 100

ergänzen. Wenn z. B. ein Punkt der Konzentration von 30 % der anästhesierenden Novocainkonzentration entspricht, so bezeichnet er gleichzeitig 70 % der anästhesierenden Kaliumsalzkonzentration. Wenn nun durch Konzentrationen, die unterhalb dieser additiven Linie liegen, unter den angegebenen Versuchsbedingungen Anästhesie eintritt, so ist Potenzierung vorhanden. Die Verbindung aller dieser Punkte, bei denen örtliche Betäubung zustande kommt, kann im Sinne Loewes als anästhetische Isobole bezeichnet werden. Zunächst wurden natürlicherweise die Grenzkonzentrationen von Novocain und Kaliumsulfat und Kaliumchlorid festgelegt, bei denen die Partner allein lokale Betäubung hervorrufen. Dann wurden die Mischungen beider in derselben Weise untersucht. Es kamen dabei fünf verschiedene Mischungsverhältnisse zustande, die in dem Loeweschen Schema als Mischungsstrahlen bezeichnet werden. Sie nehmen ihren Ausgang vom Nullpunkt des Koordinatensystems. Da, wie sich ergeben hat, die anästhetische Isobole verhältnismäßig einförmig verläuft so können wir uns mit diesen fünf Mischungsverhältnissen begnügen.

Wie im Einzelnen der Versuch verlief, ergibt sich aus folgender Tabelle:

**Tabelle 1.**

| Nach | Zeit | Lösungsart | Str.-Einheiten | cm |
|---|---|---|---|---|
| Präparation fertig: | 13 | Ringer | — | — |
| ½ Std. | 13.30 | „ | 1,4 | 30 |
| | 13.35 | 0,5 Nov | 1,59 | 29 |
| | 13.45 | „ | 11 | 18 |
| | 16.30 | „ | 81 | 12 |
| | 16.45 | Ringer | 81 | 12 |
| | 17.05 | „ | 6 | 21 |
| 12 | 1 | „ | 2,26 | 26 |
| 24 | 13 | „ | 1,59 | 29 |

In der Tabelle Nr. 2 seien die Versuchsergebnisse von den Mischungen von Novocain und Kaliumsulfat, in Tabelle Nr. 3 das Gleiche bei der Kombination von Novocain mit Kaliumchlorid wiedergegeben.

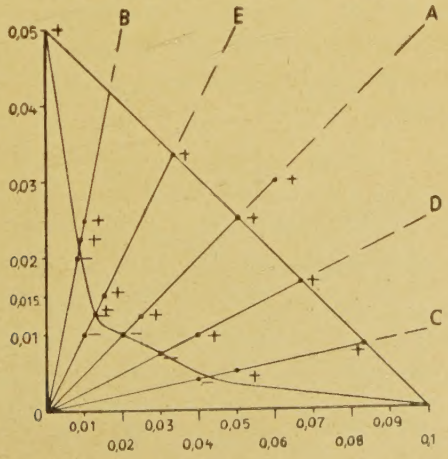
**Tabelle 2.**

| Nov % | $K_2SO_4$ % | An. + | Keine An. — | Nov % | $K_2SO_4$ % | An. + | Keine An. — |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0,025 | 0,05 | + | | 0,0167 | 0,067 | + | |
| 0,0125 | 0,025 | + | | 0,01 | 0,04 | + | |
| 0,01 | 0,02 | | — | 0,0075 | 0,03 | | — |
| 0,025 | 0,01 | + | | 0,0335 | 0,0335 | + | |
| 0,02 | 0,008 | | — | 0,015 | 0,015 | + | |
| 0,0085 | 0,085 | + | | 0,01 | 0,01 | | — |
| 0,005 | 0,05 | + | | | | | |
| 0,004 | 0,04 | | — | | | | |
| 0,006 | 0,06 | + | | | | | |

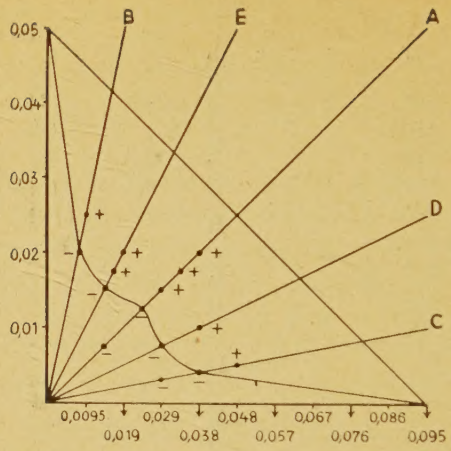
**Tabelle 3.**

| Nov % | KCl % | An. + | Keine An. — | Nov % | KCl % | An. + | Keine An. — |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0,0125 | 0,0238 | | — | 0,0075 | 0,0285 | | — |
| 0,0075 | 0,0143 | | — | 0,01 | 0,038 | + | |
| 0,0175 | 0,0338 | + | | 0,02 | 0,019 | + | |
| 0,015 | 0,0285 | + | | 0,015 | 0,0143 | | — |
| 0,02 | 0,038 | + | | 0,0175 | 0,0166 | + | |
| 0,02 | 0,0076 | | — | | | | |
| 0,025 | 0,0095 | + | | | | | |
| 0,004 | 0,038 | | — | | | | |
| 0,005 | 0,0475 | + | | | | | |
| 0,003 | 0,0285 | | — | | | | |

Aus diesen Werten läßt sich das Loewesche Nomogramm darstellen, das durch die beiden folgenden Abbildungen wiedergegeben ist:




Kombination von Novocain und Kaliumsulfat.




Kombination von Novocain und Kaliumchlorid.

Aus Tabellen und Kurven geht nun folgendes hervor: Die anästhetische Isobole verläuft sowohl bei der Kombination von Novocain mit Kaliumsulfat, wie mit Kaliumchlorid unter der additiven Linie und zwar in einem Bogen, der sich in der Mitte sehr weit von der additiven Linie entfernt.

Die Potenzierung ist im übrigen bei KCl etwas geringer als bei Kaliumsulfat. Die Potenzierung kann zahlenmäßig dadurch erfaßt werden, daß man die Grenzwerte auf den fünf Mischungsstrahlen in prozentuale Beziehung setzt zur Grenzkonzentration eines jeden Partners. Daraus ergeben sich die folgenden Tabellen:

**Tabelle 4.**

Grenzwert für Nov 0,05 % = 100 %
„ „ $K_2SO_4$ 0,1 % = 100 %

| | Nov | $K_2SO_4$ | Summe |
|---|---|---|---|
| $M_1$ = B | 43 % | 9 % | 52 % |
| $M_2$ = E | 25 % | 13 % | 38 % |
| $M_3$ = A | 20 % | 20 % | 40 % |
| $M_4$ = D | 15 % | 30 % | 45 % |
| $M_5$ = C | 9 % | 42 % | 51 % |

**Tabelle 5.**

Grenzwert für Nov = 0,05 % = 100 %
„ „ KCl = 0,095 % = 100 %

| | Nov | KCl | Summe |
|---|---|---|---|
| $M_1 = B$ | 40 % | 8 % | 48 % |
| $M_2 = E$ | 30 % | 16 % | 46 % |
| $M_3 = A$ | 25 % | 26 % | 51 % |
| $M_4 = D$ | 14 % | 30 % | 44 % |
| $M_5 = C$ | 8 % | 40 % | 48 % |

Es ergibt sich also, daß bei den Mischungsverhältnissen des zweiten Strahles die größte Potenzierung zu erreichen ist, da schon bei 25 % Novocain und 13 % Kaliumsulfat die Mischung erreicht ist. Das entspricht einem Mischungsverhältnis von 0,013 Kaliumsulfat und von 0,0125 Novocain: mit anderen Worten, die Potenzierung ist am größten, wenn Novocain und Kaliumsulfat zu gleichen Teilen gemischt werden. Beim KCl sind die Unterschiede der verschiedenen Mischungsverhältnisse nicht so stark von einander verschieden. Immerhin ist das Mischungsverhältnis von Strahl 2 und 4 am günstigsten. Indem Novocain und KCl im Verhältnis von:

1. (N) 0,015 : (KCl) 0,0152 2. (N) 0,008 : (KCl) 0,0285

gemischt sind. Eine solche Wirkungsverstärkung um 52 bezw. 25 % bedeutet natürlich für die praktische Anwendung einen großen Vorteil, da man ja mit geringeren Konzentrationen die gleichen anästhetischen Wirkungen erzielen kann. Doch ist dies nur bedingt richtig, denn es kommt schließlich nicht allein auf die Größe der anästhetischen Wirkung an, sondern auch auf die Toxizität der Mischung.

Durch die bereits veröffentlichten Versuche von Gries am Meerschweinchen über die Toxizität von Mischungen von Novocain und Kaliumsulfat und durch weitere Versuche, die Frl. Nabe über Konzentrationen von Novocain und Kaliumchlorid im hiesigen Institut anstellte, wird gezeigt, daß die toxischen Gaben der Mischungen über der additiven Linie liegen, daß also ein gewisser Antagonismus vorhanden ist. Er läßt sich ohne weiteres dadurch erklären, daß die toxischen Angriffspunkte im Organismus verschieden sind.

Durch diese beiden Tatsachen, nämlich daß die anästhetische Isobole unterhalb der additiven Linie, die Todesisobole aber oberhalb der additiven Linie verläuft, ergibt sich zwanglos, daß die therapeutische Breite eine Verbreiterung erfährt. Mit anderen Worten, es ist vom klinischen Standpunkt aus die Lokalanästhesie mit Hilfe solcher Mischungen von Novocain und Kaliumsulfat zu empfehlen.

Andere Anästhetica anzuwenden, dürfte nicht angezeigt sein, da sich das Novocain bisher als das wenigst toxische und im Verhältnis zu seiner Toxizität als das wirksamste Anästheticum erwiesen hat, wenigstens was die Leitungsanästhesie anbelangt.

Es erübrigt sich noch, unsere Versuche und die daraus gewonnenen Kurven mit der Gries'schen Arbeit zu vergleichen. Zunächst ist es interessant, daß das Kaliumsulfat in geringeren Konzentrationen am sensiblen als am motorischen Nerven anästhetisierend wirkt. Immerhin sind die Unterschiede nicht allzu groß und sind auch am Winterfrosch geringer als am Sommerfrosch. Weiter ist es bemerkenswert, daß die anästhetische Isobole am motorischen Nerven ungünstiger verläuft als beim sensiblen. Die Wirkungsverstärkung über das arithmetische Mittel hält sich beim motorischen Nerven in verhältnismäßig engen Grenzen; und gerade in den Konzentrationen, die am sensiblen Nerven eine starke Potenzierungswirkung besitzen, weisen am motorischen Nerven nur verhältnismäßig geringe, vielleicht noch in die Fehlerquelle fallende Potenzierungswirkung, auf. Auf diese Weise wird es verständlich, daß Gros und Kochmann in der schon angeführten Arbeit bei der zeitlosen Methode durch eine Mischung von Novocain und Kaliumsulfat keine in Betracht kommende Wirkungsverstärkung, also keine Wirkungspotenzierung fanden, sondern nur eine Zeitpotenzierung, also eine Beschleunigung des Wirkungseintrittes. Am sensiblen Nerven sind aber gerade diese Mischungen wirkungsvoll, indem sie auch eine starke Konzentrationspotenzierung aufweisen.

## Zusammenfassung.

Die am sensiblen Froschpräparat gefundenen Ergebnisse mit Novocain, $K_2SO_4$, und KCl und ihren Mischungen lassen sich folgendermaßen kurz wieder geben:

1. 0,05 % Novocain, in 0,65 %iger Kochsalzlösung gelöst, stellt die Grenzkonzentration der anästhesierenden Wirkung dar. Die entsprechenden Werte für Kaliumsulfat sind 0,1 % und für Kaliumchlorid 0,095 %.

2. Die Kombinationen von Novocain und Kaliumsulfat zeigen eine Wirkungsverstärkung über das arithmetische Mittel, sodaß im günstigsten Falle mit 25 % der anästhesierenden Novocain- und 13 % der Kaliumsulfatlösung volle Betäubung erzielt werden kann.

Bei der Kombination von Novocain und Kaliumchlorid sind die günstigsten Ergebnisse bei Novocain 14 % und bei 30 % Kaliumchlorid (der Grenzwert der Partner als 100 gesetzt).

3. Da nach den Versuchen von Gries und Frl. Nabe, der ich für die Ueberlassung der Angaben hiermit danke, die toxischen Gaben beim Warmblüter sich nicht addieren, sich sogar antagonistisch beeinflussen, so wird die therapeutische Breite gerade der wirksamsten Mischungen erheblich vergrößert.

Es sei im Uebrigen noch auf die Tatsache hingewiesen, daß bei der anästhetischen Wirkung des Kaliumsulfat und Kaliumchlorids offenbar nur das Kaliumion von Bedeutung ist. Die Grenzkonzentration des $K_2SO_4$ entspricht einem Kaliumgehalt von 0,045 % und der des Kaliumchlorids einer von 0,049 %.

Herrn Prof. Dr. M. Kochmann danke ich an dieser Stelle für vorliegende Arbeit sowie für die mir zuteil gewordene Förderung bei ihrer Ausführung. Herrn Prof. Dr. Heinroth bin ich für die mir zur Verfügung gestellte Zeit zu größtem Danke verpflichtet.

## Literatur-Verzeichnis.


1. Braun, H., Zentralblatt für Chirurgie 1913, S. 1513.
2. Hirsch, C., Dtsch. Med. Wochenschrift 1921, S. 289.
3. Rhode, H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 91, S. 173/1921.
4. Sollmann, Th., Journal f. Pharm. u. exp. Therap. Bd. 10, S. 379/1917 u. Bd. 11, S. 1/1918.
5. Zorn, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 12, S. 529/1913.
6. Gros, O., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 67, S. 132/1912.
7. Kochmann, M. u. Gros, O., ebenda Bd. 98, S. 129/1923.
8. Kochmann, M. u. Hoffmann, Beitr. z. klin. Chirurgie Bd. 91, S. 489/1914 u. Dtsch. Med. Wochenschrift 1912, S. 2264.
9. Kochmann, M. u. Boeminghaus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 133, S. 121/1928.
10. Loewe, S. u. Minschnek, Arch. f. exped. Path. u. Pharm. Bd. 114, S. 313/1926.

## Lebenslauf.

Ich, Erwin Maul, bin am 7. November 1907 in Steeg, Krs. St.-Goar, als Sohn des Kaufmanns Karl Maul und seiner verstorbenen Ehefrau Henriette Wilhelmine geb. Prahs geboren. Meinen ersten Unterricht genoß ich in der dortigen Volksschule, besuchte alsdann die Mittelschule in Bacharach, die Realschule in Bingen. Um mich den Kaufmannsstand zu widmen, absolvierte ich dann die Pflichtsemester der Dr. Zimmermannschen Handelsschule in Koblenz. Durch die sich stets verschlechternde Wirtschaftslage habe ich mich entschlossen die höhere Schule weiter zu besuchen. Die Reifeprüfung legte ich Ostern 1928 an der Oberrealschule in Mainz ab. Seit Sommer 1928 widmete ich mich an der Universität Halle-Wittenberg dem Studium der Zahnheilkunde. Meine zahnärztliche Vorprüfung legte ich im August 1929 ab und bestand das Staatsexamen Ende November 1931 an der hiesigen Universität. Seit dieser Zeit bin ich als Assistent am Zahnärztlichen Institut der Universität Halle tätig.